

黏脂贮积症Ⅲ α/β 型合并扩张型心肌病 1 例

姜海燕¹ 张敏¹ 康婷¹ 郑泽琪¹

[摘要] 本文报道 1 例罕见的黏脂贮积症伴全心增大及严重心功能障碍的病例。该患者的临床表现、症状和体征符合溶酶体贮积病的特点,基于溶酶体疾病的疑似诊断,提取患者及其父母外周血,通过全外显子组测序进行遗传学致病基因分析和家系调查,基因检测结果显示患者 GNPTAB 基因中存在 c. 2715+1G>A(splice)、c. 1090C>T(p. Arg364Ter)、c. 1209T>C(p. Ile403Ile)3 处杂合变异,且均来源于其父母,符合常染色体隐性遗传的特点,变异可解释受检者的临床表型,提示为黏脂贮积症,但心脏扩大伴心力衰竭的表型较罕见,形成机制未明。本研究旨在通过分析 1 例患者的临床表现,提高对黏脂贮积症Ⅲ α/β 型的认知。

[关键词] 黏脂贮积症;GNPTAB 基因;心力衰竭

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.10.016

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** D

A case of mucopolipidosis type Ⅲ α/β combined with dilated cardiomyopathy

JIANG Haiyan ZHANG Min KANG Ting ZHENG Zeqi

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China)

Corresponding author: ZHENG Zeqi, E-mail: zeqizheng@126.com

Abstract This article reports one case of mucopolipidosis with whole-heart enlargement and severe cardiac dysfunction. The clinical manifestations, symptoms and signs of this patient were consistent with the characteristics of lysosomal storage disease. Based on the suspected diagnosis of lysosomal disease, we extracted peripheral blood from the patient and his parents for genetic pathogenic gene analysis and family lineage investigation by whole-exome sequencing. Genetic testing results showed that there are three heterozygous mutations in GNPTAB gene of the patient: c. 2715+1G>A(splice), c. 1090C>T(p. Arg364Ter), c. 1209T>C(p. Ile403Ile), all of which are derived from his parents, consistent with autosomal recessive inheritance. The variation could explain the clinical phenotype of the client, but the phenotype of cardiac enlargement is rare and the mechanism of its formation is unknown. The aim of this study is to improve the cognition of ML Ⅲ α/β type by analyzing the clinical presentation of one patient.

Key words mucopolipidosis; GNPTAB gene; heart failure

1 病例资料

患者,男,32 岁,2022 年 7 月 12 日因胸闷、气促伴双下肢水肿 1 周入院。患者 1 周前感冒后出现胸闷气促,咳嗽咳痰,双下肢水肿,伴头晕、乏力、恶心、呕吐、上腹部不适,就诊于当地医院行胸部 CT 检查提示:心脏明显增大,心包积液,左肺下叶少许炎症,胆囊炎伴胆囊窝积液,腹水,肝脏钙化灶,接受抗感染治疗后症状未见明显好转,遂就诊于我院。患者无特殊既往史,否认心血管疾病家族史,父母非近亲婚配。入院体检:心率 110 次/min,血压 95/67 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心律齐,心音低钝,各瓣膜听诊区未闻及杂音及心包摩擦音,腹部移动性浊音阳性,双下肢水肿。智力正常,发育异常,身材矮小(身高 145 cm),头大,颈

短,鼻梁塌陷,四肢指节短(图 1)。



图 1 先证者的双手

Figure 1 The hands of the proband

¹南昌大学第一附属医院心血管内科(南昌,330006)
通信作者:郑泽琪,E-mail:zeqizheng@126.com

入院实验室检查示 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)升高至 7 746.70 pg/mL,心肌损伤标志

物:肌钙蛋白及肌酸激酶同工酶(CK-MB)未见明显异常,肝功能轻度异常,肾功能、甲状腺功能及血常规等未见明显异常。心电图见窦性心动过速(图2),超声心动图示全心增大,右室游离壁靠近心尖处局限性室壁变薄,左右室收缩功能明显减低(左室射血分数 26%),二尖瓣及三尖瓣中量反流,各瓣膜形态、结构、运动未见明显异常(图3)。X 线示双手诸掌指骨变短,多发骨端骨质缺损,变尖,以远节指骨明显;双侧肋骨前窄后宽,呈“飘带样”改变;双侧髋关节异常改变,拟股骨头缺血坏死并髋关节退变(图4)。心脏 MRI 检查示全心增大,左右心室收缩舒张功能受限,左室射血分数 20%,左右心室及左右心房心外膜广泛线样钆强化(图5)。眼底检查、肝胆脾胰彩色超声未见异常。患者的临床表现、面容特征、实验室检查、影像学检查符合代谢性疾病的特点。为进一步明确诊断,提取了先证者及其父母外周血通过全外显子组测序,对先证者进行遗传学致病基因分析和家系调查,发现先证者的 GNPTAB 基因中存在 c. 2715 + 1G > A (splice)、c. 1090C > T (p. Arg364Ter)、c. 1209T > C (p. Ile403Ile) 3 处杂合变异。c. 2715 + 1G > A 变异发生于内含子 13,来源于其母亲,曾报道为致病变异;c. 1090C > T 变异发生于外显子 9,来源于其父亲,曾报道为致病变异;c. 1209T > C 变异发生于外显子 10,来源于其父亲,致病性未明。家系验证结果表明此 3 处变异分别来源于其父母(图6),符合常染色体隐性遗传的特点,变异可解释受检者的临床表型。基于上述发现,结合生存期,患者被诊断为“黏脂贮积症Ⅲ α/β 型,贮积性心脏病,心力衰竭”。给予患者左西孟旦静脉泵入强心,口服沙库巴曲缬沙坦钠片、达格列净片抑制心室重塑,螺内酯利尿、酒石酸美托洛尔片、盐酸伊伐布雷定片控制心率等治疗。药物治疗 1 周后患者胸闷、气促症状明显好转,双下肢水肿消失,复查心电图示心率维持在 60~70 次/min,NT-proBNP 降至 1 768.0

pg/mL,患者顺利出院并继续维持口服药物治疗。

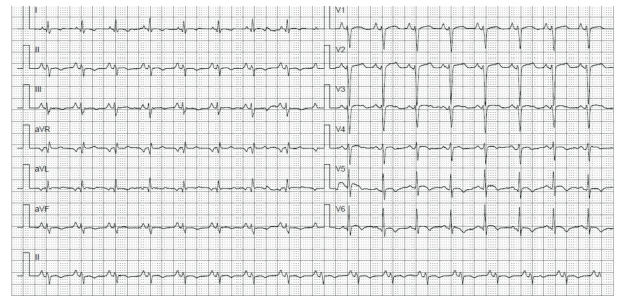


图2 先证者的心电图

Figure 2 ECG result of the proband

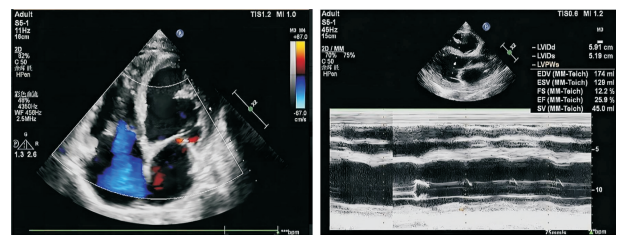


图3 先证者的超声心动图

Figure 3 Echocardiogram results of the proband

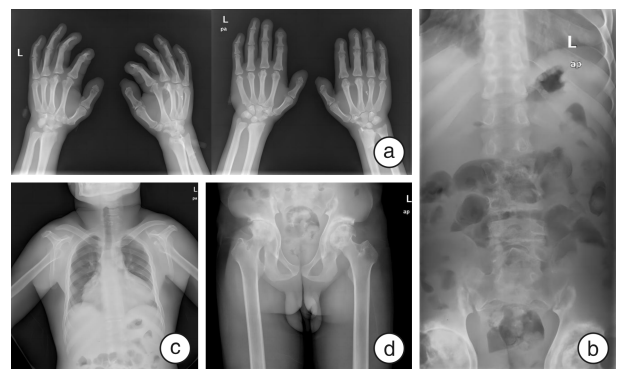


图4 先证者全身多部位 X 线

Figure 4 X-ray results of the proband's whole body

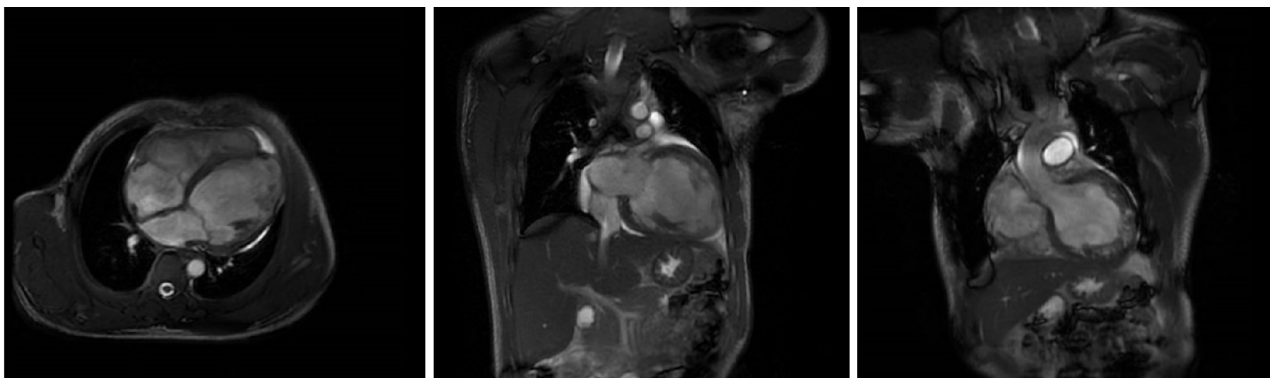
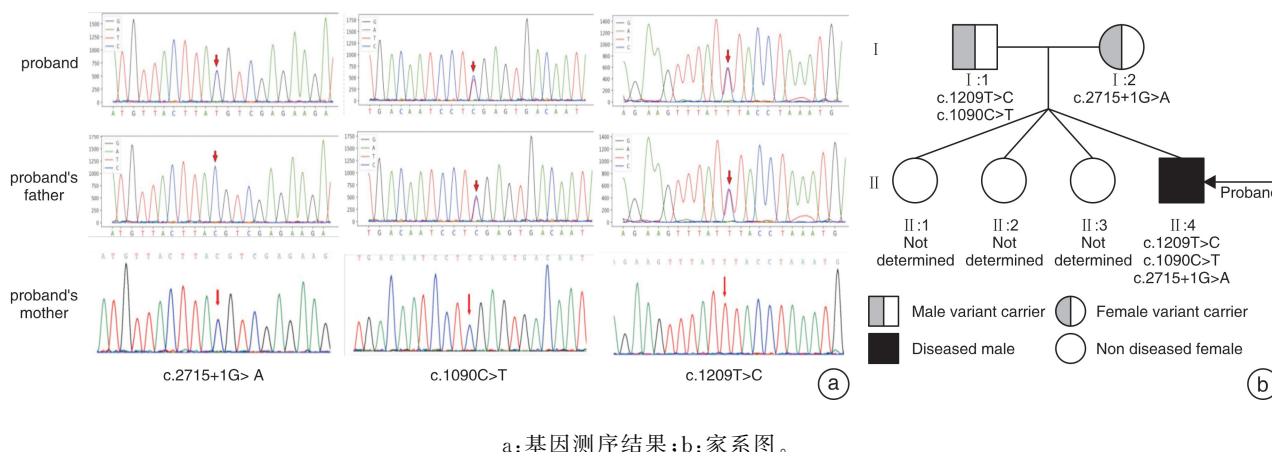


图5 先证者的心脏磁共振

Figure 5 MRI of the proband's heart



a:基因测序结果;b:家系图。
图6 先证者携带GNPTAB基因的致病突变

Figure 6 The proband carries disease-causing mutations in the GNPTAB gene

2 讨论

本文报道了1例青年黏脂贮积症Ⅲ(mucopolidosis type Ⅲ,ML Ⅲ) α/β 型患者,临床医生普遍对黏脂贮积症缺乏认识,治疗经验有限。ML Ⅲ α/β 型和黏脂贮积症Ⅱ(mucopolidosis type Ⅱ,ML Ⅱ) α/β 型是罕见的常染色体隐性遗传性溶酶体疾病,与N-乙酰氨基葡萄糖-1-磷酸转移酶(GlcNAc-1-PT,GNPT)的缺失有关。GNPT是1种540-kDa $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ 六聚体复合物,是溶酶体酶正确转运至溶酶体的关键酶。GNPTAB基因编码 α/β 亚基^[1],GNPTAB基因突变导致合成的溶酶体酶从高尔基体分泌至细胞外,细胞内缺乏溶酶体酶导致糖胺聚糖、磷脂、胆固醇等物质无法被降解,异常积聚的物质和未能进入溶酶体的酶持续损害细胞功能^[2-3]。因此,ML的特点是进行性多器官病变,患者具有颅面和骨骼异常、反应迟钝、生长迟缓、身材矮小、牙龈增生、肝脾肿大、胸椎畸形、髋关节脱位、脊柱后凸畸形等特征^[4]。

与ML Ⅱ α/β 型相比,ML Ⅲ α/β 型患者的临床症状出现较晚,进展缓慢,可存活至中年。ML Ⅱ α/β 型患者通常在幼儿期死亡,主要死因是心肺并发症^[5-6]。心室壁肥厚是生存期较长患者的一致特征。造成两者表型差异的原因是突变类型决定表型结果,GNPTAB基因的突变类型不同程度地影响GNPT的活性。当GNPTAB发生纯合或复合杂合移码或无义突变时,ML Ⅱ α/β 几乎完全丧失磷酸转移酶活性,而ML Ⅲ α/β 由于至少存在一个错义或剪接位点突变而保留了低水平的磷酸转移酶活性(正常活性的1%~10%)^[4],可根据临床表现、体征、生存时间、骨骼发育异常程度和血浆中GNPT活性分析区分ML Ⅲ α/β 与ML Ⅱ α/β ^[7]。ML Ⅲ α/β 常被误诊为粘多糖病(mucopolysaccharidosis,MPS)^[4],基因测序、GNPT酶测定、多重溶酶体酶活性分析、糖胺聚糖水平测定可用于鉴别ML Ⅲ α/β 与MPS^[8]。

ML常出现心脏受累,多数ML患者都表现出主动脉瓣、二尖瓣和三尖瓣增厚以及肥厚型心肌病。然而,在ML病例中,心脏增大是一种罕见的心脏表型,病理研究较少,因此其机制尚未完全了解。1987年Schulz等^[9]报道了1例出现左心室扩张的心肌病ML Ⅱ婴儿。2006年Mueller等^[10]报道了1例诊断为ML Ⅱ α/β 型并发严重扩张型心肌病的幼儿,他们推测过量的胰岛素样生长因子-2可能导致心脏过度生长,加上钙通道紊乱,机械能变化导致心肌扩张。2018年,Kwak等^[11]报道了1例被诊断为ML Ⅲ α/β 型的32岁女性患者,因扩张型心肌病导致终末期心力衰竭,最终接受了心脏移植,病理学检查显示严重的双侧心室扩张伴间质纤维化,而无明显的冠状动脉和瓣膜异常,且无与炎症或浸润性疾病一致的相关发现。2020年,Carboni等^[12]报道了1例诊断为ML Ⅱ α/β 型但出现扩张型心肌病的11个月女孩。同年Kashihara等^[13]报道了1例出现严重右心功能障碍ML Ⅲ α/β 型成人患者,他推测可能与溶酶体底物在心肌和心脏瓣膜中的积累有关。Kobasashi等^[14]对1例因严重扩张型心肌病而猝死的ML Ⅲ α/β 型患者进行了尸检,Luxol Fast Blue染色显示背根神经节的神经元细胞中积累了大量脂褐素颗粒,电镜显示神经元细胞质内充满斑马体样膜状基质。主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣由于严重钙化而变厚,可见大量空泡化的成纤维细胞,在心肌组织中观察到心肌细胞空泡变性和严重的间质纤维化。他们推测Luxol Fast Blue染色阳性物质的积累和成纤维细胞增殖,可能是自噬体在不同发育阶段出现功能障碍的形式。

此外,临床医生可通过表型预测ML患者的预后。Otomo等^[15]通过研究40例ML Ⅱ和ML Ⅲ α/β 型患者的突变基因来分析基因型-表型相关性,发现预期寿命可以通过语言能力、单独站立、无支撑行走等特定的临床表现预测。该研究结果可为预

测本例患者的预后提供参考:该患者智力正常,生存时间超过32年,能在无支撑的情况下完成站立和行走,语言流利,无心脏杂音,无腹股沟疝,无肝脾肿大及角膜混浊。但由于患者心脏磁共振示全心增大,左右心室收缩舒张功能受限,左心室射血分数仅26%,心功能差,不易预测该患者的总生存期。患者双侧髋关节病变会导致疼痛和活动受限,骨痛将严重影响生活质量,预后不佳。

对于ML的治疗,目前暂无明确的根治方法,造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)旨在提供供体来源的造血细胞,这些造血细胞产生允许细胞内摄取的溶酶体酶,并运输至溶酶体进行底物降解,但几乎没有证据表明HSCT可以改善MLⅡ α/β 的结局^[16]。酶替代疗法(enzyme replacement therapy, ERT)旨在替代溶酶体贮积病患者体内有缺陷或缺乏的酶,但目前未发现任何一种溶酶体水解酶替代物。故对于存活时间较长的MLⅢ α/β 型患者,治疗上仍侧重治疗心脏、骨骼、肺部等并发症。研究发现,钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2)抑制剂不仅适用于2型糖尿病的治疗,还具有降低心力衰竭住院风险、改善预后的作用,潜在机制是调节心脏代谢重构和血流动力学。SGLT2抑制剂目前已被纳入临床指南,成为治疗心力衰竭的“新四联”药物之一^[17]。若终末期心力衰竭患者的药物治疗疗效不佳,最终的治疗选择是心脏移植,但由于ML是进行性多器官病变,心脏移植不能完全治愈该类疾病,心脏移植前应进行充分评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kudo M, Bao M, DSouza A, et al. The alpha-and beta-subunits of the human UDP-N-acetylglucosamine: lysosomal enzyme N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase are encoded by a single cDNA[J]. J Biol Chem, 2005, 280(43): 36141-36149.
- [2] Pohlmann R, Waheed A, Hasilik A, et al. Synthesis of phosphorylated recognition marker in lysosomal enzymes is located in the cis part of Golgi apparatus[J]. J Biol Chem, 1982, 257(10): 5323-5325.
- [3] Franke M, Bräulke T, Storch S. Transport of the GlcNAc-1-phosphotransferase α/β -subunit precursor protein to the Golgi apparatus requires a combinatorial sorting motif[J]. J Biol Chem, 2013, 288(2): 1238-1249.
- [4] Cathey SS, Leroy JG, Wood T, et al. Phenotype and genotype in mucopolipidoses II and III alpha/beta: a study of 61 probands[J]. J Med Genet, 2010, 47(1): 38-48.
- [5] Tappino B, Chuzhanova NA, Regis S, et al. Molecular characterization of 22 novel UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase alpha-and beta-subunit(GNPTAB) gene mutations causing mucopolipidosis types IIalpha/beta and IIIalpha/beta in 46 patients[J]. Hum Mutat, 2009, 30(11): E956-973.
- [6] Dogterom EJ, Wagenmakers M, Wilke M, et al. Mucopolipidosis type II and type III: a systematic review of 843 published cases[J]. Genet Med, 2021, 23(11): 2047-2056.
- [7] Liu S, Zhang W, Shi H, et al. Mutation Analysis of 16 Mucopolipidosis II and III Alpha/Beta Chinese Children Revealed Genotype-Phenotype Correlations[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0163204.
- [8] Arunkumar N, Vu DC, Khan S, et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses and Mucopolipidosis by Assaying Multiplex Enzymes and Glycosaminoglycans[J]. Diagnostics(Basel), 2021, 11(8): 110.
- [9] Schulz R, Vogt J, Voss W, et al. Mucopolipidosis type II (I-cell disease) with unusually severe heart involvement[J]. Monatsschr Kinderheilkd, 1987, 135(10): 708-711.
- [10] Mueller P, Moeckel A, Daehnert I. Severe dilated cardiomyopathy as an unusual finding in a young infant with mucopolipidosis type 2[J]. Images Paediatr Cardiol, 2006, 8(4): 1-6.
- [11] Kwak MJ, Lee HW, Kim YM, et al. Rare association of mucopolipidosis III alpha/beta with dilated cardiomyopathy[J]. Ann Clin Lab Sci, 2018, 48(6): 785-789.
- [12] Carboni E, Sestito S, Lucente M, et al. Dilated cardiomyopathy in mucopolipidosis type 2[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34: 71-77.
- [13] Kashihara S, Ohtani K, Sato T, et al. A rare manifestation of right ventricular dysfunction in an adult patient with mucopolipidosis type III α/β [J]. Can J Cardiol, 2020, 36(12): 1978. e1-1978. e3.
- [14] Kobayashi H, Takahashi-Fujigasaki J, Fukuda T, et al. Pathology of the first autopsy case diagnosed as mucopolipidosis type III α/β suggesting autophagic dysfunction[J]. Mol Genet Metab, 2011, 102(2): 170-175.
- [15] Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, et al. Mucopolipidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation[J]. J Hum Genet, 2009, 54(3): 145-151.
- [16] Lund TC, Cathey SS, Miller WP, et al. Outcomes after hematopoietic stem cell transplantation for children with I-cell disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(11): 1847-1851.
- [17] 廖玉华, 余淼, 袁璟, 等. 心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(8): 599-605.

(收稿日期: 2023-10-24)